

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

N°

THESE **283**
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

par

FERESTER Marc

Né le 30 mai 1910, à Bucarest (Roumanie)

**Contribution à l'Etude
des
Réactions d'Intolérance
à l'Insuline**

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (5^e)

—
1936

882

ANNEE 1936

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

par

FERESTER Marc

Né le 30 mai 1910, à Bucarest (Roumanie)

**Contribution à l'Etude
des
Réactions d'Intolérance
à l'Insuline**

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (5^e)

—
1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	N.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	PROUST
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
	MULON
Professeurs sans chaire	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
BENARD Henri .. .	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale
BERNARD Etienne..	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
BULLIARD	Histologie.	LEVY-VALENSI ...	Neurologie et Psychiâtrie
CATHALA	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	QBERLING	Anatomie pathologique.
GALIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIEDELIEVRE .. .	Médecine légale.
DE GAUDART		PORTES	Obstétrique.
D'ALLAINES .. .	Pathologie chirurgicale.	RICHEL	Physiologie.
GAYET	Physiologie.	SANNIE	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LABBE Henri	Chimie biologique.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOL	Obstétrique.		
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LEROUX	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLET-BERT .	Physiologie.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
HARVIER		VELTER	
LIAN			
PASTEUR- VALLERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Ma pensée s'élève tout d'abord vers elle, sitôt ravie à notre amour filial. Combien amer fut le vide que son absence laissa dans notre foyer. Mais, son image bien-aimée, jalousement gardée dans notre cœur, fut pour nous une force, un soutien.

Nous n'oublierons pas son abnégation, son dévouement inlassable dont elle entoura notre enfance, son sourire plein de douceur.

A MON PERE,

Nous dédions ces quelques pages, léger témoignage de notre profond amour filial et de notre infinie reconnaissance pour tous les sacrifices qu'il s'est imposé pour nous, pendant de longues années.

A MES SŒURS ET BEAUX-FRÈRES,

Bien faible témoignage de notre profonde affection et de notre inébranlable gratitude.

A MA PETITE SŒUR MARTHA,

En témoignage d'un profond amour.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN,

Professeur de pathologie médicale et générale
à la Faculté de Médecine,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Officier de la Légion d'honneur,

*En remerciement du grand honneur qu'il nous
a fait de bien vouloir accepter la présidence de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK,

Médecin de l'Hôpital Broca,
Chevalier de la Légion d'honneur,

*Qui a bien voulu nous confier le sujet de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
nos sentiments les plus reconnaissants.*

*Nous avons essayé d'apporter dans cette thèse
une modeste contribution au travail auquel il s'est
consacré : l'étude du terrain et des réactions indi-
viduelles.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

M. le professeur SERGENT,
M. le Professeur DELBET,
M. le Professeur BRINDEAU,
M. le Professeur LEMIERE,
M. le professeur CLAUDE,
M. le Professeur agrégé ABRAMI,
M. le Docteur L. RAMON,
M. le Docteur JACQUELIN,
M. le Docteur BOUCHER,
M. le Docteur LABBEY,
M. le Docteur DARRE.

A MES AMIS.

INTRODUCTION

Depuis l'introduction de l'insuline dans le traitement du diabète sucré, le pronostic de cette affection a été modifié du tout au tout. C'est une thérapeutique spécifique et efficace dont on connaît actuellement la triple action : sur la glycémie, sur le métabolisme azoté et sur l'acidose.

Mais au cours de l'insulinothérapie on a signalé un certain nombre d'incidents qu'il est important de connaître afin de les combattre et de les éviter.

Certains, sont classiques et bien connus. Ce sont les accidents d'hypoglycémie par hyperinsulinisme. Ces accidents surviennent, en général, lorsque la glycémie descend au-dessous de 0,80 - 0,70 gr. pour 1.000 et se caractérisent, au point de vue clinique, soit par un malaise indéfinissable accompagné d'une sensation de faim impérieuse ; soit par une angoisse violente, avec tachycardie, sueurs et petits mouvements convulsifs ; soit, dans les formes graves, par un véritable coma hypoglycémique. Ces accidents cèdent immédiatement à l'administration de glucose à laquelle on peut adjoindre des injections d'adrénaline.

D'autres, qui, au point de vue clinique, ressemblent en tous points aux accidents d'hypoglycémie, coïncident cependant avec une glycémie normale ou presque. Ces accidents sur lesquels ont insisté récemment Bau-

douin, Léwin et Azérad, cèdent cependant également à l'administration de glucose.

Le mécanisme de ces accidents est obscur. Ces auteurs ont invoqué un trouble du métabolisme gluciditique dans la substance cérébrale. Mais cette question est encore à l'étude.

Enfin, il existe un troisième groupe d'accidents ; c'est à l'étude de ces derniers que nous voudrions consacrer notre thèse.

Ces accidents ont pour caractère :

a) d'avoir une symptomatologie banale, distincte de celle des accidents hypoglycémiques et indépendante d'un trouble quelconque du métabolisme des hydrates de carbone ;

b) d'être essentiellement subordonnés au terrain et sans rapport avec la quantité d'insuline injectée ;

c) d'être analogues aux accidents qu'on observe au cours de la chimiothérapie, de la peptonothérapie, etc...

d) d'être résistants à l'administration de glucose et de permettre le plus souvent la poursuite du traitement par l'insuline.

Ces accidents, dont nombreuses observations ont été publiées en France et à l'étranger ont, par conséquent, tous les caractères des réactions d'intolérance individuelle vis-à-vis d'un produit quelconque. Nous étudierons successivement :

- leurs manifestations clinique ;
- leur diagnostic ;
- l'interprétation pathogénique ;
- leur traitement.

ETUDE CLINIQUE

Il est difficile de donner une étude complète des réactions d'intolérance à l'insuline. En effet, ce sont des réactions individuelles et chaque sujet peut réagir à sa manière. Cependant, l'étude d'un certain nombre d'observations publiées à ce sujet nous a permis de voir que les accidents les plus fréquents sont les suivants :

- 1) Les manifestations cutanées.
- 2) Les œdèmes.
- 3) Les manifestations gastro-intestinales.
- 4) Les phénomènes articulaires.
- 5) Les phénomènes respiratoires.
- 6) Les modifications sanguines et vasculaires.

A) LES MANIFESTATIONS CUTANÉES.

Au premier plan de celles-ci, il faut mettre l'urticaire, qui ne manque dans aucune des 20 observations que nous avons pu recueillir. Cet urticaire survient, en général, de façon précoce, 1/2 heure à 1 heure après l'injection d'insuline. Il peut être localisé à l'endroit de la piqure, mais le plus souvent, c'est un urticaire généralisé, extrêmement pénible. Il cesse dès qu'on arrête

les piqures pour survenir à nouveau à chaque reprise d'insuline. Disons tout de suite que c'est un symptôme pénible, mais dont l'existence — s'il est isolé — ne constitue qu'une gêne relativement peu importante à la poursuite du traitement. D'autres manifestations cutanées ont été observées. Ainsi la malade d'Antonini, avait fait un erythème scarlatiniforme siégeant aux quatre membres et qui est survenu après une injection de 50 unités d'insuline. Dans l'observation de Volkman Schenk, il s'agissait d'une malade qui fit une véritable erythrodermie qui persista pendant deux semaines, guérit complètement par la suite et on put reprendre le traitement par l'insuline, sans qu'il survint d'incidents. On a signalé également des éruptions morbiliformes et des accidents de type erysipélateux qui, accompagnés de fièvre élevée et d'un état général sévère ont pu constituer une contre-indication formelle à la poursuite du traitement insulinique. (Obs. de Lereboullet, Lelong, Frossard dans laquelle la malade mourut dans le coma diabétique et toute tentative de reprise de l'insuline était suivie d'accidents dramatiques).

Ces accidents cutanés peuvent être isolés ; le plus souvent, ils s'associent à d'autres accidents d'intolérance.

B. LES ŒDEMES.

L'œdème de Quincke est presque toujours associée aux éruptions urticariennes. Il peut être discret, localisé aux paupières ou, au contraire, étendu à toute la figure.

Ainsi dans l'observation de MM. Raynaud et Adrien Lacroix, la malade faisait, 10 minutes après chaque piqure, un œdème de Quincke accompagné de châouillements laryngé et de gonflement de la langue et des lèvres.

D'autres fois ce sont des œdèmes généralisés qui accompagnent une erythrodermie ; parfois, enfin, et bien que ces cas sont rares ils sont intéressants à noter, il peut s'agir d'œdèmes lombaires ou d'œdèmes des membres inférieurs, témoins d'une participation rénale ainsi que le prouvent la présence d'albumine et de cylindres dans les urines. Tout comme les accidents cutanés, ces œdèmes sont spontanément résolutifs mais reviennent à chaque reprise du traitement.

C. LES MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES.

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents ; ils peuvent siéger sur toute la hauteur du tube digestif. Une simple injection de 20 unités d'insuline a été suivie dans bon nombre de cas de nausées et vomissements ; souvent il y a des douleurs épigastriques violentes qu'il est peut-être délicat à différencier de la barre épigastrique, prémonitoire du coma diabétique. La diarrhée est également un symptôme fréquent. Dans certains cas ces troubles gastro-intestinaux peuvent acquérir une telle importance qu'ils peuvent être la source de multiples erreurs de diagnostic. Ainsi la malade de John Williams qui fit des accidents gastro-intestinaux si gra-

ves que — tous les examens étant négatifs — on avait décidé de pratiquer une laparotomie exploratrice. Un changement fortuit de la marque d'insuline amena la disparition immédiate de tous les symptômes. Ces troubles digestifs peuvent être très graves et réaliser un véritable syndrome de stéonse pylorique entraînant alors un état de dénutrition et de deshydratation intense. Quand ils ne s'accompagnent d'aucune autre manifestation d'intolérance, on comprend combien leur diagnostic est difficile.

D. LES PHENOMENES ARTICULAIRES.

On connaît les manifestations articulaires au cours de la chimiothérapie ; elles ont été récemment décrites par A. Tzanck, Sidi et Klotz (1). Au cours de l'insulinothérapie, nous avons pu trouver des manifestations analogues. Dans la très belle observation de Johnson, il s'agit d'une malade asthmatique ancienne qui fit au cours d'un traitement insulinique, d'abord des crises d'asthme après chaque injection ; ensuite un véritable rhumatisme des articulations inter-phalangiennes qui étaient engourdis et douloureux ; cette arthrite, d'ailleurs, ne resta pas localisée aux petites articulations des doigts, mais gagna, par la suite, les articulations intervertébrales, les genoux et les chevilles. Ce rhumatisme polyarticulaire fût accompagné de fièvre ; il regressa d'ailleurs complètement et permit la poursuite ultérieure du traitement.

(1) TZANCK, SIDI et KLOTZ : *Les intolérances articulaires* (Semaine des Hôpitaux, 15 fév. 1934.

E. LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES.

Elles ont également été observées au cours de l'intolérance à l'insuline. La dyspnée et l'angoisse peuvent être précoces et survenir 1/2 heure après l'injection. Elles peuvent s'accompagner, comme dans le cas de MM. Raynaud et Lacroix, de gêne rétrosternale et de toux quinteuse. Le cas le plus frappant est certainement celui de Johnson, où 12 heures après l'injection d'insuline, la malade fit une poussée d'urticaire suivie immédiatement après d'une crise d'asthme avec rhinite vasomotrice.

F. LES MODIFICATIONS SANGUINES ET VASCULAIRES.

On a étudié, dans un certain nombre de cas, les modifications de la formule sanguine au cours des accidents de l'insulinothérapie.

Une chute légère de la T. A. de 15 à 12 1/2 est signalée par Casablanca et Céspedes ; cette chute est d'ailleurs transitoire et ne dure pas plus d'une heure. Dans certains cas, cependant, on a signalé de véritables phénomènes de collapsus cardiaque. L'étude de la formule sanguine montre une diminution des polynucléaires avec lymphocytose et éosinophilie.

Ces phénomènes sont comparables aux modifications sanguines décrites par Widai au cours de la crise hémoclasique.

ETUDE SYNTHETIQUE

Tous ces symptômes disparates que nous venons de décrire sont rarement isolés. En général, le premier en date et celui qui attire immédiatement l'attention est l'urticaire. Nous voudrions insister une fois de plus sur le caractère précoce de cet urticaire, souvent apparaissant au point même de l'injection. Puis, dans l'espace d'une 1/2 heure à 1 heure surviennent les autres symptômes : soit angoisse, anxiété avec toux quinteuse ; soit des œdèmes ; soit encore des éruptions diverses. Fait frappant, il existe dans bon nombre de cas, une élévation thermique importante, 38°-38°5, cette fièvre cédant rapidement, comme les autres symptômes, dès qu'on arrête d'insuline. Ces accidents peuvent être discrets : tout peut se borner à des éruptions minimales ; d'autrefois, ils sont très graves et on a vu un cas où un véritable état de collapsus a accompagné la poussée d'urticaire. (Observation d'Engelberg).

Après avoir décrit les manifestations cliniques des accidents d'intolérance à l'insuline, nous voudrions envisager :

- le diagnostic des pareils accidents ;
- leur traitement ;
- leur interprétation pathogénique ;
- la conduite à tenir en ce qui concerne la poursuite de l'insulinothérapie.

DIAGNOSTIC

Il est facile, dans la grande majorité des cas, de rattacher ces accidents à l'insulinothérapie. Nous signalerons cependant que lorsque ces accidents se localisent sur un seul appareil, ils peuvent être la source d'erreurs de diagnostic considérables. Ainsi dans les deux observations de Johnson où les manifestations gastro-intestinales sévères en imposaient pour un ulcus ou un néo digestif, au point qu'on avait décidé de pratiquer une laparotomie exploratrice.

De même lorsque les accidents se traduisent uniquement par une éruption scarlatiniforme ou morbiliforme que le diagnostic pourrait se poser avec une scarlatine ou une rougeole vraie. Mais, en général, il est relativement facile d'établir immédiatement une relation entre l'injection d'insuline et les accidents observés.

Il est également prouvé que ces accidents n'ont aucun rapport avec les modifications de la glycémie.

Maurice Raynaud et Lacroix ont trouvé une glycémie à 2 gr. 80; Tuft à 2 gr. 60 en pleine crise d'urticaire et œdèmes ; Casablanca et Cespèdes ont trouvé une glycémie à 2 gr. 30 ; Wilder, Boothby, Baborka, Kit-

chen, Adams à 2 gr. 70. D'ailleurs, ces accidents ne cèdent pas à l'administration de glucose, comme le cèdent de façon constante les accidents d'hypoglycémie. Nous voudrions remarquer cependant que dans deux cas, Cade, Gaté et Barral ont observé les manifestations urticariennes coïncider avec une chute brusque de la glycémie de 1 gr. 01 à 0 gr. 46 sans qu'il y ait cependant des accidents hypoglycémiques. Ces faits viennent confirmer l'opinion de Baudouin, Léwin et Azérad pour lesquels, même en ce qui concerne la flèche hypoglycémique il intervient des facteurs de sensibilité personnelle.

Tous les auteurs qui ont publié des cas d'accidents à l'insuline se sont efforcé de mettre en évidence cette sensibilité individuelle par les diverses épreuves biologiques qui permettent d'étudier le terrain.

L'étude des antécédents montre souvent que des gens qui font des accidents sont souvent des urticairiens anciens, des eczémateux, des asthmatiques. Dans le cas de Lereboullet, Lelong et Frossard, la petite malade avait pendant plusieurs mois supporté admirablement l'insuline ; puis, en raison d'une épidémie de diphtérie on lui fait une injection préventive de sérum antidiphtérique ; depuis cette injection, elle s'est sensibilisé à l'insuline qu'elle n'a jamais pu supporter par la suite. A remarquer que la sensibilisation à l'insuline est apparue le huitième jour après l'injection de serum, délai identique à celui de la maladie sérique.

La cuti réaction à l'insuline qui explore la sensibilité humorale s'est toujours montré positive dans les

cas ou elle a été pratiquée. Elle a d'autant plus de valeur que la cuti réaction pratiquée chez le même malade avec une autre substance (sérum par exemple) est le plus souvent négative.

L'intradermo réaction donne des résultats analogues.

• *L'épreuve d'anaphylaxie passive* a été essayée dans un cas. Malgré les difficultés de technique et l'inconstance de ses résultats, cette épreuve a été positive à l'insuline et négative au sérum antitétanique.

Enfin *l'épreuve des précipitines* peut être essayée ; dans le cas publié par Maurice Raynaud, elle a également été positive vis-à-vis de l'insuline, négative vis-à-vis du sérum antitétanique.

En somme, toute une série d'épreuves biologiques ont été utilisées pour mettre en évidence la sensibilité de tel ou tel sujet à l'insuline. Mais la meilleure preuve n'est-ce point la reproduction quasi-expérimentale des accidents à chaque essai de reprise de l'insuline ? Entirement comparable à ce qu'on observe au cours de la chimiothérapie, on a vu réapparaître à chaque pique : l'urticaire, l'arthrite ou les œdèmes. Ces accidents peuvent disparaître par le simple changement de marque du produit. D'autres fois, ils reviennent avec une intensité moindre, pour une insuline différente.

Si le pronostic de ces manifestations est relativement bénin et mis à part un cas de collapsus, on n'a signalé

aucun accident ayant une gravité réelle, il est un problème angoissant qui se pose : Comment poursuivre l'insulinothérapie malgré ces accidents, chez un diabétique en imminence d'acidose et de coma ?

Mais, avant d'aborder ce problème, nous voudrions envisager les diverses interprétations pathogéniques qu'on a donné à de pareils accidents.

PATHOGENIE

Tous ces accidents de l'insulinothérapie sont sans rapport avec un trouble quelconque dans le métabolisme des hydrates de carbone, ainsi que nous l'avons rappelé dans le chapitre précédent. Avant de leur donner une interprétation pathogénique, nous voudrions analyser avec plus de précision les caractères étiologiques, cliniques et évolutifs de ces troubles.

Nous l'avons déjà dit, ils surviennent souvent sur des terrains spéciaux : chez des eczémateux, des asthmatiques, des urticariens. Il n'y a aucune règle possible en ce qui concerne leur date d'apparition : chez tel malade, ils sont survenus à la première piqure d'insuline ; chez tel autre, à un moment quelconque au cours du traitement.

Enfin, ces accidents ne sont pas proportionnels aux doses ; on a aussi bien vu survenir des accidents après une injection de 50 unités, qu'après une injection de 10 unités. Le moment où ces accidents éclate est également variable, mais, en général, ce sont des accidents précoces, survenant 1/2 heure à 1 heure après l'injection.

Au point de vue clinique, il y a un caractère qui frappe avant tout : c'est le polymorphisme extrême de ces accidents. Mis à part l'urticaire que nous avons retrouvé dans toutes les observations recueillies, on peut observer les intrications de symptômes les plus divers : érythrodermie associée à des œdèmes ; crise d'asthme s'accompagnant d'urticaire et de manifestations articulaires ; troubles digestifs les plus variés.

Il est évident que nous n'avons donné qu'un aperçu du tableau clinique des accidents de l'insulinothérapie ; mais, une fois qu'on aura l'attention attirée dessus, on saura mieux les reconnaître et dans la mesure du possible, les prévenir.

Au point de vue évolutif, nous avons vu que ces accidents sont spontanément résolutifs et qu'ils disparaissent sans laisser de traces ; mais, qu'ils reviennent souvent à chaque essai de la reprise de l'insuline.

Nous avons vu que si on change la marque du produit, ces accidents ne se répètent plus, dans la grande majorité des cas.

Enfin, nous avons vu que souvent on est arrivé à mettre en évidence, par l'un quelconque des tests biologiques (cuti, intradermo), une sensibilité individuelle particulière à l'insuline.

En résumé, ce sont des accidents qui se développent sur des terrains spéciaux, qui ont un polymorphisme clinique considérable et qui sont spontanément résolutifs.

Diverses interprétations pathogéniques en ont été proposées :

1) Le terme « d'anaphylaxie à l'insuline » est celui qu'on retrouve dans la plupart des observations. Certes, les accidents observés ressemblent beaucoup au choc anaphylactique. Cependant, nous voudrions rappeler que le terme « anaphylaxie » comprend des conditions étiologiques bien spéciales, à savoir : une injection préparante ; une phase d'incubation ; une injection déchaînante ; or, tel n'est pas le cas pour les accidents de l'insulinothérapie qu'on a vu survenir aussi bien après une première injection que seulement à la soixantième.

2) On a utilisé également le terme d'« accidents sériques » par analogie à ce qu'on observe lors des injections de sérums thérapeutique (Geyelin). Ce terme nous semble également impropre car il doit être réservé uniquement aux injections de sérum.

3) On a invoqué également l'existence de certaines impuretés dans l'insuline qui seraient à l'origine de ces troubles.

Mais l'analyse minutieuse des accidents, permet de voir qu'il existe une analogie frappante entre eux et les accidents qu'on observe au cours de la chimiothérapie : mêmes conditions d'apparition ; même polymorphisme clinique ; mêmes caractères résolutifs. Nous ne reprendrions pas les discussions sur la pathogénie des accidents de la chimiothérapie. Si d'hypothèse d'accidents toxiques a pu être marquée pour le bismuth ou l'arsenic, il ne peut certes pas en être question en ce qui concerne l'insuline.

Les accidents de l'insulinothérapie rentrent tout à

fait dans le cadre que M. Tzanck appelle « intolérances individuelles » et(comme nous l'avons montré, en ont tous les caractères étiologiques, cliniques, évolutifs et biologiques. Ils sont imprévisibles comme tous les accidents d'intolérance ; ils sont, en général, bénins ; ils ne laissent, le plus souvent, pas de séquelles ; ils sont reproductibles expérimentalement.

Ainsi, nous pouvons dire qu'au cours de l'insulinothérapie, à côté des accidents de l'hypoglycémie, il existe des réactions d'intolérance individuelle entièrement superposables aux accidents de la chimiothérapie, de la protéinothérapie, etc...

TRAITEMENT

Deux points doivent être étudiés :

- 1° Le traitement immédiat de la complication ;
- 2° La poursuite ultérieure de l'insulinothérapie.

A. TRAITEMENT IMMEDIAT DE LA COMPLI- CATION.

C'est en règle un traitement symptomatique; les accidents sont d'ailleurs, dans la grande majorité des cas, spontanément résolutifs et l'arrêt des injections d'insuline, suffit, en général, à les faire disparaître. Nous avons déjà signalé que l'administration de glucose n'avait aucune action sur ces troubles, qui sont essentiellement justiciables de la désensibilisation.

B. LA DESENSIBILISATION.

C'est elle qui doit préparer le terrain à la poursuite ultérieure de l'insuline. On peut tenter selon les circonstances, soit une désensibilisation non spécifique, soit une sésensibilisation spécifique.

- 1) *Désensibilisation non spécifique.* — Elle est cou-

rante au cours des accidents de la chimiothérapie et donne assez souvent des résultats satisfaisants.

Nous rappellerons qu'on peut essayer l'autohémothérapie ; les injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude ; l'administration de chlorure de calcium ; les injections des diverses protéines. D'ailleurs, parallèlement à cette désensibilisation non spécifique on peut continuer les injections d'insuline et on a pu observer d'abord une diminution de l'intensité des accidents, puis une tolérance parfaite.

2) *La désensibilisation spécifique* consiste à administrer par doses progressivement croissantes l'insuline en commençant par des doses infinitésimales. C'est en somme une méthode sképtophylactique qui peut, dans certains cas, donner de bons résultats.

Au total, on peut dire que toutes les méthodes thérapeutiques utilisées ont permis, dans la grande majorité des cas, la poursuite ultérieure du traitement ; que dans certains cas où elles ont échoué, l'insuline a, tout de même, pu être continuée en changeant la marque du produit ; que, dans un seul cas, sur les vingt observations que nous avons réunies, des accidents d'une gravité extrême obligèrent d'arrêter le traitement, mais la malade atteinte d'un diabète grave mourut dans le coma diabétique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 de Lereboullet, Lelong et Frossard. — Bull. Soc. Méd. Hop., Paris, 24 juillet 1924.

Un cas de diabète infantile avec accidents cutanés graves (résumé).

La malade G. A. âgée de 4 ans et demi, diabétique, présente une glycosurie de 96 gr. 30, une acétonurie de 0,15, une glycémie de 3 gr. 25. On institue de l'insuline à la dose de 10 unités par jour. Avant le début du traitement la peau de l'enfant est sèche, rugueuse, écailleuse, craquelée particulièrement aux joues et aux jambes.

Pendant les trois premières semaines, le traitement est bien supporté. La glycosurie s'abaisse à 10 grammes par 24 heures, l'acétonurie disparaît.

Le 4 mars, par suite d'une éclosion dans la salle d'un cas de rougeole, l'enfant reçoit 4 cc. de sérum de convalescent.

Le 10 mars, par suite d'une menace d'épidémie de diphtérie, elle reçoit à titre préventif 20 cc de sérum antidiphtérique.

A partir du 16 mars, soit 21 jours après le début des injections d'insuline, douze à 6 jours après les piqûres de sérums, on remarque une demi-heure après chaque injection d'insuline, une éruption généralisée d'urticaire

extrêmement fugace. A l'endroit de la piqure, on note un léger empatement avec rougeur, qui ne persiste pas.

Dès le 21 mars, les crises urticariennes rythmées par chaque piqure se complique d'un état œdémateux généralisé et permanent et le poids de la malade s'élève progressivement de 16 kgr. 850 à 17 kgr. 800. Les urines contiennent une légère quantité d'albumine sans cylindres.

Du 26 mars au 6 avril, on cesse l'insuline, en raison d'une diarrhée très intense et on voit disparaître l'urticaire et les œdèmes, le poids tombant à 15 kgr. 800. Mais le sucre urinaire atteint 102 gr. 20 avec 0 gr. 25 d'acétone.

On reprend l'insuline le 7 avril. Ce qui provoque la réapparition après chaque piqure d'un urticaire avec prurit très intense ; l'œdème s'accuse à nouveau. Le poids augmente en 3 jours à 17 kgr. 750. Mais la glycosurie retombe à 7 gr. 50 et l'acétonurie disparaît.

On cesse à nouveau l'insuline et on note à nouveau la rétrocession des œdèmes, la suppression des crises urticariennes, la diminution du poids. Mais, aussitôt les symptômes diabétiques s'aggravent. La glycosurie atteignant le 14 avril 114 gr. 50 avec 0 gr. 57 d'acétone.

Du 15 au 21 avril, on reprend l'insuline. On essaye de désensibiliser la malade, en injectant une demi heure avant la dose thérapeutique, une très minime quantité d'insuline. Les crises d'urticaire reparaissent.

Le 22 avril, la malade fait une rougeole. Pendant la

période fébrile, on cesse l'insuline. Le sucre urinaire monte le 27 avril à 156 gr. 70 et l'acétonie à 0 gr. 72.

Du 27 avril au 1^{er} mai, on reprend l'insuline, toujours à la dose de 10 unités. L'éruption urticarienne réapparaît après chaque piqure. L'insuline se montre moins efficace à cette dose, la glycosurie se maintenant entre 76 et 80 gr.

Du 2 mai au 7 mai, on augmente progressivement les doses d'insuline et on arrive à 30 unités par jour. La glycosurie reste à 60 gr. par jour. De plus, les symptômes d'intolérances cutanée s'exagèrent. On change la marque de l'insuline, ce qui aboutit à une diminution de la glycosurie à 20 gr. Néanmoins l'acidose atteint en quelques jours 1 gr. 15.

Le 12 mai, les symptômes d'intolérance sont à leur maximum.

Localement, une 1/2 heure après chaque piqure, apparition d'un placard éryzipéloïde, rouge vineux, dur, douloureux, empâtant la moitié de la région fessière. le placard est chaud, pseudophlegmoneux. Pas de suppuration ultérieure. Maximum de la réaction dans la deuxième heure, puis atténuation, sans disparition complète à l'heure de la piqure suivante. On est obligé de varier les points injectés.

En outre, tout le corps est recouvert d'éruption éphémère, polymorphe, rythmées par chaque piqure, survenant sur un fond permanent d'érythrodermie et d'œdème. Erythème généralisé, rouge écarlate, s'effaçant à la pression, desquamant très finement.

Œdème également généralisé, prenant le godet, très douloureux.

La malade pousse des cris incessants.

Sur ce fond érythro-œdémateux se développent des éruptions de types variés, déclanchées par chaque piqûre, revêtant leur maximum une ou deux heures après chaque injection.

Ce sont des papules d'urticaire extrêmement prurigineuses, des éruptions rubéoliformes, visibles surtout sur l'abdomen et la face interne des cuisses, des nappes scarlatiniformes dont la teinte violacée tranche sur le fond plus clair de l'érythrodermie.

Enfin quelques points purpuriques.

L'état général est très mauvais : fièvre en plateau à 40°. Pouls à 130. Tension artérielle 9 1/2-6 1/2. Toux. Râles de bronchite. Glycosurie à 81 gr. Acétonurie 1 gr. 15.

Le 15 mai, le tableau clinique restant aussi alarmant, nous estimons impossible de continuer l'insuline, et malgré l'acidose grandissante, nous suspendons la médication.

Immédiatement après, les symptômes cutanés rétro-cèdent, la température descend à 37°6, les érythèmes, les œdèmes, l'urticaire disparaissent. Une diurèse abondante s'établit et le poids tombe de 19 kgr à 15 kgr. 500.

Mais le diabète s'aggrave ; l'acidose s'élève à 1 gr. 47 par litre.

Le sucre se maintient à 52 gr.

Le 17 mai, coma. On refait de l'insuline, en essayant

d'abord de désensibiliser la malade — à la dose de 60 unités — elle sort du coma.

Mais tous les accidents d'intolérance réapparaissent suivant le même rythme. En plus, une escarre sacrée qui s'aggrave rapidement et la malade meurt dans la nuit du 19 au 20 mai.

Un dernier échantillon d'urine contenait 2 gr. de glucose par litre ; pas d'acétone.

OBSERVATION N° 2, de Fr. Antonini. — Thèse, Paris, Juillet 1925.

W. Joséphine, âgée de 8 ans, entre à l'hôpital pour coma diabétique.

On pratique une injection intra-musculaire de 20 unités cliniques d'insuline.

L'état d'obnubulation s'améliore au cours de la matinée. On injecte encore 40 unités le même jour. Dans les deux jours qui suivent on lui injecte 80 unités d'insuline. L'injection de 20 unités, pratiquée dans la matinée du quatrième jour est suivie d'accidents sous-cutanés et ingestion de glucose.

Le 15 septembre, c'est-à-dire le cinquième jour, la dose d'insuline journalière est de 40 unités ; le 16 elle est de 60 ; du 17 septembre au 11 octobre inclus, de 40 unités cliniques. Dès le 18 septembre, l'enfant était complètement tirée du coma. Elle avait un bon aspect général, une respiration normale ; ni sucre, ni acétone dans l'urine.

Le 5 octobre apparaît l'œdème de la région lombaire et des membres inférieurs. Du 8 au 11 octobre on

change l'insuline contre une autre marque. L'enfant a augmenté de 2 kgr. en ces 4 jours.

On revient à la marque d'insuline initiale, et on fait 40 unités cliniques du 12 au 18 octobre ; 80 unités du 19 au 21 inclus.

Le 21 octobre, l'œdème est de nouveau plus marqué. le 22 octobre, la dose d'insuline injectée est de 150 unités cliniques et du 23 au 25 de 30 unités cliniques d'une troisième marque d'insuline.

Le 23 octobre, l'enfant est abattue et anorérique. Température à 37°6 .

Le 25, l'abattement s'accroît. La gorge est un peu rouge. Température à 39°.

Du 26 au 28 octobre, elle reçoit 50 unités. Le 26, à l'œdème s'adjoint une éruption scarlatiniforme des 4 membres. Etat général stationnaire. Température 38°4 à 38°6.

Le 27 au matin, l'érythème a complètement disparu, aussi brusquement qu'il était survenu. L'état de l'enfant semble légèrement amélioré. Malgré tout la température reste à 37°9 le matin, 38°5 le soir.

Le 28 octobre, elle est de 39°2 le matin, 40 le soir, et on découvre un gros abcès de la fesse gauche.

En même temps, les phénomènes cutanés sont très intenses et de deux ordres : œdèmes et érythème.

L'enfant est boursouflée par un œdème généralisé très important. C'est un œdème blanc, dur, tendu, indolore.

Sur ce fond d'œdème l'érythème a reparu, scarlatiniforme, aux quatre membres. Il est rouge ; plus sombre

que lors de la première atteinte. Ses larges placards s'effacent à la pression du doigt, pour reparaitre aussitôt après. L'état général est mauvais.

Le lendemain, 29 octobre, l'enfant est très abattue, presque somnolente ; on porte à 60 le nombre d'unités d'insuline injectées. La température est élevée à 39°9 le matin, à 38°6 le soir. Les phénomènes cutanés sont à leur maximum. L'œdème se présente comme une infiltration diffuse de tout le tégument. L'érythème est généralisé plus ardent, plus foncé que la veille. Le tégument présente une teinte rosée, diffuse sur laquelle se détachent de vastes nappes scarlatiniformes, formées de petits éléments surélevés très rapprochés les uns des autres. Les plaques d'érythème sont irrégulières dans leurs contours et plus accusées aux plis de flexion et aux points de pression. Il n'y a pas de desquamation. Cependant, la langue est légèrement dépouillée à la pointe. La gorge est un peu rouge.

Le jour suivant, le 30 octobre, on injecte 60 unités cliniques d'insuline. L'érythème a complètement disparu, sauf aux membres inférieurs où on le devine à peine. Cependant la température est encore de 39°9 le matin, de 38°4 le soir. De même, les œdèmes ont diminué.

Le 31 octobre, on continue l'insuline à la dose de 80 unités cliniques, car l'enfant présente une légère odeur acétonique de l'haleine. La température remonte à 39° et s'y maintient le soir encore. On constate un abcès de la fesse droite qu'on incise le lendemain. Il s'écoule un pus épais, qui se révèle au microscope être à staphilo.

La température tombe partiellement. On injecte 20 unités d'insuline de la deuxième marque, et 60 de la troisième. L'œdème n'a pas varié depuis la veille.

Depuis l'enfant a été suivie et traitée par cette dernière insuline. Il persiste encore un certain degré d'œdème, qui se traduit par une légère infiltration des cuisses et de la bouffissure de la face. Mais l'état général est excellent. Les injections ont été toutes faites dans le muscle.

Le 2 février, on pratique une injection sous-cutanée à la cuisse. L'injection est douloureuse. Dans la journée apparaît autour du point de la piqure un placard rouge, des dimensions d'une paume de main, infiltré, dur, douloureux. La douleur spontanée persiste toute la journée. Le placard rouge pâlit peu à peu et ne disparaît qu'au sixième jour.

OBSERVATION N° 3 de Maurice Raynaud et Adrien Lacroix. — Bull. Soc. Méd. Hop., Paris, 29 mai 1925 (résumé).

Malade âgée de 64 ans, diabétique depuis 10 ans, qui présente au niveau des membres inférieurs des lésions escharrotiques. L'examen des urines montre, chez cette malade la présence de sucre (62 gr. par 24 heures) et d'acétone. La glycémie est à 2 gr. 80. On porte le diagnostic de lésions cutanées de type gangréneux chez une diabétique précomateuse. On institue d'urgence un traitement insulinique qui, en 8 jours, améliore considéra-

blement la malade. Le traitement est poursuivi régulièrement même après disparition des lésions cutanées. Au cinquantième jour du traitement survint un incident qui mérite d'être signalé :

Dix minutes après l'injection, la malade éprouve une sensation de malaise général très prononcé ; de la céphalée, de la dyspnée, de l'angoisse accompagnent une sensation de gêne rétro-sternale.

Bientôt survient une toux quinteuse qui tend vainement à calmer les châouillements pharyngés. La langue et la face sont tuméfiées ; la figure est rouge sans cependant qu'il y ait de lésions urticariennes.

Le lendemain, mêmes phénomènes, mais plus accentués encore : des vomissements surviennent et la fièvre s'élève à 38°5 ; les paupières sont œdématisées ; pendant 4-5 jours il persiste un œdème facial prononcé. La malade suspend d'elle-même tout traitement insulinaire, mais bientôt apparaissent à nouveau des signes d'acidose. On décide alors de reprendre le traitement tout en changeant le produit et on prend une insuline anglaise. Dans les minutes qui suivent l'injection, de nouveau état anxieux, rougeur très légère de la face, quintes de toux.

Les quatrième, cinquième et sixième jours la piqure est suivie de picotements généralisés avec bouffissure légère des paupières.

La septième injection déclenche, au bout de 10 minutes, un choc dramatique : la face est rouge et bouffie ; les mains et les pieds sont le siège de placards d'urticaire géants. Sur le tronc, lésions rumulaires d'urti-

caire ; prurit généralisé. La langue est œdématisée ; la voix éteinte, la toux quinteuse ; une céphalée intense et une fièvre à 38°5.

Ces troubles commencent à s'atténuer au bout de 2 heures pour ne disparaître complètement que vers le quatrième-cinquième jour. L'administration d'adrénaline au cours de la crise a été impossible, la malade s'y opposant formellement.

Parmi les diverses épreuves biologiques pratiquées chez cette malade, nous mentionnerons :

a) La cuti-réaction à l'insuline a été fortement positive ;

b) L'épreuve d'anaphylaxie passive a été positive à l'insuline, négative au sérum antitétanique ;

c) L'épreuve des précipitines est nettement positive vis-à-vis de l'insuline, négative vis-à-vis du sérum antitétanique.

OBSERVATION N° 4, de A. Cade, J. Caté et Ph. Barral.

— Bull. de la Soc. de Derm. et Syph. Novembre 1929.

Le malade, âgé de 26 ans, diabétique, est traité par l'insuline depuis le 16 novembre 1927, tantôt à l'hôpital, tantôt chez lui, où les injections n'ont pas été faites avec toute la régularité nécessaire. La glycosurie se maintient, malgré le régime et l'insuline, entre 300 et 450 gr. par jour.

En novembre 1928, en recommençant le traitement insulinién interrompu depuis deux mois, cet homme

constate que certaines injections laissent des nodules sous-cutanées durs et douloureux, persistant plusieurs jours avant de disparaître.

A partir de janvier 1929, certaines piqures provoquent un phénomène d'Arthus très passager et très localisé. Cette réaction ne survient que deux ou trois fois par mois, bien que le traitement soit poursuivi très régulièrement à la dose de 40 à 80 unité par jour.

En octobre 1929, les phénomènes locaux s'accompagnent de réactions généralisées, plaques d'urticaire recouvrant les épaules et les avant-bras.

Le 30 octobre 1929, volumineux œdème du bras et de la cuisse où on a pratiqué les deux dernières injections. Dans les jours suivants, la température s'élève à 38°5 en même temps que l'œdème de la cuisse prend un tel caractère phlegmoneux qu'on l'incise ; il ne s'écoule que de la sérosité et la température revient à la normale en 4 jours.

En outre, l'examen complet du malade révèle l'existence de cellulite au niveau du bord supérieur du trapèze et de la face latérale droite du cou.

OBSERVATION N° 5, de Louis Tuft. — Hypersensibilité à l'insuline. — American Journal of the Medical Sciences. Novembre 1928.

Mme D. S., âgée de 62 ans, diabétique, à la suite d'une gangrène diabétique est soumise à l'insulinothérapie, à la dose de 10 unités quotidiennes, pendant deux

semaines avant l'opération et quatre semaines après. Une seule de ces piqures provoqua localement une induration marquée et un gonflement, sans aucune réaction générale.

Seize mois après son amputation, la glycémie augmente, ainsi que la glycosurie et apparition d'acidose. On revient à l'insuline le 20 octobre, à la dose de 20 à 35 unités par jour. Les piqures sont un peu douloureuses, mais bien supportées.

Le 30 octobre, après l'injection matinale de 20 unités, la malade se sent faible et présente des nausées et des vomissements. En même temps on note l'apparition d'une éruption d'urticaire très prurigineux, s'étendant sur tout le corps. L'éruption disparaît une heure plus tard, et en dehors d'une légère faiblesse, la malade a un bon état général.

A cause de cette réaction, on diminue la dose d'insuline du soir à 10 unités au lieu de 20. Le lendemain matin on lui fait 15 unités, et un quart d'heure après la piqure il y a réapparition d'un urticaire généralisé avec des démangeaisons très intenses et apparition d'un œdème des membres supérieurs et du pied gauche. L'œdème des membres supérieur persiste pendant trois jours, celui du pied pendant deux semaines.

La glycémie était de 2 gr. 60 avant l'administration de l'insuline.

La malade refusant de nouvelles piqures, on la mit à un traitement purement diététique, d'autant plus que son état général s'était beaucoup amélioré.

OBSERVATION N° 6, de Joseph Engelberg. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. — Medizinische Klinik. 1927.

Mme J. K., âgée de 50 ans, diabétique, est traitée par l'insuline. Les piqûres sont mal supportées. A l'endroit de la piqûre se forme un exanthème urticarien avec infiltration inflammatoire, dont le pourtour acquit une rougeur de la grandeur de la paume de la main. En changeant la marque de l'insuline, l'insulinothérapie peut être continuée, et on arrive à désucrer la malade et faire disparaître l'acétone (la dose étant de 40 unités par jour).

Le 9 octobre 1926, elle présente à nouveau de la glycosurie, 65 gr. pour mille, et de l'acétonurie.

Le 10 octobre 1926, une nouvelle série d'insuline lui est prescrite. On lui injecte 20 unités d'insuline sous-cutanée à la cuisse. L'injection est un peu douloureuse. On emploie l'insuline qui fut bien supportée la dernière fois. Dix minutes après l'injection, la malade a une sensation de chaleur très désagréable, comme du sang s'écoulant sur tout son corps. Il apparaît un exanthème urticarien généralisé. Les lèvres et la langue se tuméfient et la malade ne peut plus parler. Les conjonctives sont rouges et on note un œdème des extrémités. La malade tombe dans le collapsus. Après une thérapeutique appropriée, le pouls s'améliore. La malade est agitée, se sent très affaiblie, et a des vertiges et des nausées. Les démangeaisons sont insupportables. L'urticaire et

le gonflement des paupières, des lèvres, de la langue et des extrémités s'accroissent. Coliques. Selles molles.

Après une heure l'agitation et le gonflement de la langue diminuent, mais la malade ne peut pas encore parler. Elle ne peut pas encore rester longtemps debout, mais couchée, elle se tient tranquille.

Après une autre heure, le gonflement de la langue disparaît complètement, mais les paupières et la lèvre inférieure sont toujours gonflées.

Les taches d'urticaire existent sur tout son corps, mais avec prédominance sur les bras.

Trois heures après l'injection, l'agitation recommence. La malade présente une association de prurit et d'éruption urticarienne, qui durent un quart d'heure et est suivie de calme. La malade passe une nuit assez bonne. Elle est trois fois dérangée par des envies d'aller à la selle. Les selles sont molles, presque aqueuses.

Le lendemain, tous les symptômes plus haut décrits disparaissent sans laisser trace.

OBSERVATION N° 7, de Volkmar Schenk. — Deutsche Medizinische Wochenschrift, N° 41. 1932.

A. Chr., âgée de 23 ans, présente un diabète avec dénutrition depuis 1925.

Traitée par l'insuline à la dose de 60 unités par jour. Avant ce traitement, institué en 1929, elle a été plusieurs fois dans le coma.

Au mois de mars 1932, une éruption de papules et de

vésicules apparaît sur ses mains, gagnent les bras et s'étendent sur tout le corps, s'accompagnant de prurit intense. La face est rouge, œdémateuse. Ses extrémités sont gonflées. Les bras et les mains sont recouverts de nombreuses vésicules en parties crevées, ayant les dimensions d'une pièce de deux francs. Sur tout le corps, exanthème morbiliforme. La langue est sèche. La gorge est rouge. Température à 37°8. On note, en outre, une diminution des polynucléaires, avec éosinophilie et lymphocitose.

Pendant 24 heures, on cesse l'insuline. Puis on la change contre une insuline d'une autre marque. Le 3 avril 1932, on lui donne 140 unités de cette insuline. Les jours suivants, 120 unités. Pendant les deux premiers jours, on lui donne 30 cc. de calcium Sandoz. Localement : poudre de talc.

Etant donné la gravité du diabète, la malade a besoin de grandes quantités d'insuline. Néanmoins, le processus cutané guérit au bout de deux semaines. Le prurit disparaît le premier, puis le gonflement de la face et des extrémités. L'exanthème du corps pâlit aussi, puis il desquame.

Quatre semaines après, la malade, après désensibilisation, peut continuer son traitement par l'insuline initiale, sans qu'aucun accident cutané apparaisse.

OBSERVATION N° 8, de Pierre Mauriac : Un cas de sensibilisation aux insulines impures, avec accidents d'anaphylaxie locale chez une petite fille. — Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux.

Une petite fille âgée de 5 ans, diabétique, est traitée par l'insuline.

Le traitement est bien supporté pendant les 4 premiers mois, quoique les piqûres sont un peu douloureuses. A partir du quatrième mois, dès que l'injection est faite, sous-cutanée ou intramusculaire, la malade éprouve une douleur aiguë, puis une sensation de prurit intense, durant une demi heure, et qui correspond à un érythème local. Pendant 24 heures, la région infectée est douloureuse, parfois même on la voit se tuméfier en quelques heures, la peau prendre un aspect luisant et violacé. Dans ce cas la douleur arrache des cris à la malade.

Au bout de 24 heures, la phase aiguë s'atténue, il reste un noyau induré, douloureux au toucher, qui, ou bien se résorbe ou bien suppure. En 15 jours, on a été obligés d'inciser 18 abcès.

En raison de la fréquence de ces abcès extrêmement douloureux, on est obligé de cesser le traitement. Mais la glycosurie et la glycémie augmente. Apparition d'acétone. Imminence de coma. L'insuline par voie rectale ne donne aucun résultat. Pas plus que la prise d'insuline. Mais avec ce dernier mode d'administration, on observe l'apparition subite d'un érythème autour des narines, qui dure une demi heure.

Avant d'interrompre le traitement, on avait essayé de désensibiliser la malade ; ainsi que le changement des marques d'insuline françaises, sans aucun résultat. La malade a pu être sauvée de son coma, grâce à une insuline de provenance anglaise, qu'on a pu se procurer au dernier moment. Avec cette insuline, on a pu continuer le traitement sans aucun inconvénient.

OBSERVATION N° 9, de Casabianca et Cespedès. —
Comité Médical des Bouches-du-Rhône du 5 mai
1935. — Urticaire au cours d'une cure d'insuline chez
une eczémateuse chronique.

Mme P., âgée de 68 ans, souffre d'eczéma chronique depuis plusieurs années, eczéma qui évolue par poussées avec périodes d'accalmie. L'examen des urines montre 8 gr. de glucose par litre ; pas de corps cétoniques. La glycémie est de 2 gr. 30 par litre. Dans le but d'agir sur la dermatose, on institue 20 unités d'insuline par jour.

Le traitement est supporté sans inconvénient pendant 8 jours. Le huitième jour, la malade éprouve de la céphalée quelque temps après l'injection. Le neuvième jour, dans les heures qui suivent l'injection apparaît une éruption d'urticaire étendu au tronc et aux membres, constituée par des papules urticariennes typiques, des dimensions d'une pièce de un franc, avec prurit assez marqué. Pas d'érythème, ni d'œdème. Au point des piqures, aucune manifestation d'ordre local. On marque, en outre de la céphalée, des frissons et de la

température à 38°. L'intradermoréaction et la cutiréaction sont fortement positives même avec une solution d'insuline diluée au 1/100°.

On supprime l'insuline. On institue la thérapeutique du syndrome urticarien. L'éruption urticarienne disparaît au bout de deux jours, mais les intradermo et cutiréactions demeurent fortement positives.

Huit jour plus tard, on fait une injection de 10 unités d'insuline de la même marque. Une demi heure après apparaît une éruption urticarienne discrète au niveau des fesses. Les intradermo et cutiréactions restent fortement positives.

On note que 30 minutes après chaque piqure, la tension tombe de 15 à 12 1/2 pour revenir à 14,5, une heure après l'injection. En même temps diminution des polynucléaires avec éosinophilie et lymphocytose.

OBSERVATION N° 10, de Volkmar et Schenk. — Deutsche Medizinische Wochenschrift N° 41. 1932.

H. B., âgée de 23 ans, est soignée depuis 1927 avec 20 unités d'insuline. Le 17 octobre 1929, le 22 juillet 1931, le 7 janvier 1932 et le 11 avril 1932, elle est admise à l'hôpital pour dermatose insulinique.

Les deux première fois le processus cutané guérit par le calcium Sandoz sans changement d'insuline. Néanmoins l'affection se prolonge avec des rechutes pendant 8 semaines. A ses autres admissions, le traitement fut le suivant : un jour cessation de l'insulinothé-

rapie, calcium per os et intramusculaire, puis reprise du traitement par l'insuline, avec changement de la spécialité. Localement : poudre de talc.

Les éruptions cutanées disparaissent d'une façon régulière en 5 à 10 jours. Après guérison, on donne à la malade l'insuline initiale.

Le tableau de la maladie est très ressemblant à toutes ces rechutes ; par exemple, le 7 janvier 1932, le début est marqué par des démangeaisons et de l'œdème des mains et des bras. Actuellement, le gonflement est tellement marqué et dur, que la malade est presque rigide. Sur tout le corps apparaît un exanthème scarlatiniforme. Après le traitement cidessus mentionné, l'amélioration survient en peu de jours, avec atténuation et disparition du prurit, atténuation des œdèmes et forte desquamation.

OBSERVATION N° 11, de Louis Tuft : Hypersensibilité à l'insuline. — American Journal of the Medical Sciences. Novembre 1928.

La malade, une jeune fille de 16 ans, diabétique, est traitée par l'insuline, à des doses de 5 jusqu'à 15 unités par jour, au bout de deux mois. Les injections sont très bien supportées.

A partir du 15 octobre, deux mois à partir du début de l'insulinothérapie, on commence à employer une autre marque d'insuline, toujours à la dose de 15 unités.

Après chaque piqure, on constate l'apparition d'un

érythème local et d'un gonflement environnant, aboutissant à la formation d'une nouure grasse comme une noisette, tendre au toucher, mais douloureuse. Ces indurations persistent pendant plus de quatre semaines sans qu'on puisse observer une diminution de leur taille. A chaque nouvelle piqure, la même réaction locale apparaît. Les piqures d'insuline pratiquées à d'autres diabétiques, pendant la même période et avec la même spécialité, ne donnèrent à ceux-là aucune réaction similaire.

Le 27 octobre, on change la spécialité, et la malade ne présente plus de réaction d'intolérance.

L'intradermoréaction est fortement positive avec l'insuline qui a produit des accidents, négative avec l'insuline purifiée d'Abel, faiblement positive avec l'insuline qui ne donna pas d'accident.

OBSERVATION N° 12, de A. Cade, J. Gaté et Ph. Baral. — Bull. de la Soc. de Derm. et de Syph., Novembre 1929.

Malade âgé de 40 ans, atteint d'ulcère pylorique, est traité depuis 10 jours par l'injection quotidienne de 15 unités d'insuline. Après la dixième piqure, sensation de prurit généralisé. Deux jours plus tard apparaît sur le thorax et l'abdomen, une véritable éruption morbilliforme, extrêmement prurigineuse, formée par des petits éléments arrondis, rouges, s'effaçant par la pression.

Le traitement insulinién est poursuivi : les éléments apparus les premiers deviennent un peu surélevés, érythémato-squameux en même temps qu'apparaît une nouvelle poussée morbiliforme. Le prurit, très intense, ne pouvant être calmé, on arrête l'insuline.

Au bout de 5 jours, l'éruption pâlit, puis disparaît ; il ne subsiste plus que des traces des lésions de grattage.

Chez ce malade, l'injection d'insuline provoquait en deux heures, un abaissement considérable de la glycémie, qui passait de 1 gr. 01 à 0 gr. 46.

OBSERVATION N° 13, de A. Cade, J. Gaté et Ph. Barral. — Bulletin de la Société de Dermathologie et de Syphiligraphie. Novembre 1929.

Le malade, âgé de 38 ans, porteur d'un ulcère de la jambe, est traité depuis 8 jours par l'injection quotidienne de 15 unités d'insuline. Après la huitième piqure, on note l'apparition de placards rouges et indurés sur la face externe des cuisses et des bras, au niveau du point d'injection.

En même temps survient une éruption urticarienne couvrant la face externe des avant-bras et la racine des cuisses.

On cesse l'insuline et tous les phénomènes disparaissent en quatre jours. Le sucre sanguin, dosé à jeun, est au taux de 1 gr. 6 par litre. Il tombe à 0 gr. 78 0/00, deux heures après l'injection d'insuline.

OBSERVATION N° 14, de Wilder, Boothby, Baborka, Kitchen, Adams. — Journ. of the Metab. Research. Morisstown. Décembre 1922.

Le cas 7 (A 382444), une fillette âgée de 2 ans, reçut de l'insuline à des doses malcalculées, mais sans réactions, du 23 septembre au 1^{er} octobre 1922. Suivit une période de 5 jours sans injections. L'insuline 5000 fut alors commencée et au troisième jour, le 8 octobre, de l'urticaire généralisée surgit sur le corps entier, persistant tout le jour, et aggravée le lendemain par une petite dose. L'insuline fut interrompue temporairement, mais une semaine plus tard, le 18 octobre, 0,50 cc. d'iletin 5025 produisit une réaction plus grave encore. Une éruption rouge généralisée apparut sur le corps 5 minutes après l'injection, accompagnée de rougeur des yeux et de bouffissure de la face. La respiration devint difficile, et le pouls rapide. L'éruption rouge céda bientôt la place à une éruption papuleuse prurigineuse. Le tableau était si alarmant que les parents retirèrent l'enfant de l'hôpital.

OBSERVATION N° 15, de Wilder, Boothby, Baborka, Kitchen, Adams. — Jour. of the Métab. Research. Morristown. Décembre 1922.

Le malade du cas N° 2 était resté 5 jours sans insuline et reçut le 2 décembre 1922, à 8 h. 10, 30 unités d'iletin 7222845, suivies d'un léger repas. A 8 h. 15, il eut

des nausées, son visage devint vultueux ; il eut des vomissements. Une douleur intense survint à l'épigastre, suivie de diarrhée et de sueurs profuses. Le pouls d'abord plein et fort, devint faible et petit. 100 gr. de jus d'orange furent administrés par la bouche. A 9 heures, le malade était moins abattu et vers 9 h. 10, tous les symptômes disparurent ; le pouls était bien frappé à 86 pulsation à la minute. Cette réaction fut attribuée à l'hypoglycémie, en particulier à cause de la cessation brusque des symptômes après l'administration du jus d'orange. Nous fûmes détrompés toutefois, dès que le dosage du sucre sanguin nous parvint. Le sang prélevé à 8 h. 45 contenait 2 gr. 70 de sucre par litre. A 10 h. une éruption modérée d'urticaire se développa autour du bras, et, s'étendant un peu à la face, montra de toute évidence que la réaction était liée non à l'hypoglycémie, mais à un effet protéinique.

OBSERVATION N° 16, de Johnson : Arthrite au cours de l'insulinothérapie. — The New-England. Juin 1934.

La malade, âgée de 30 ans, présente, depuis 6 ans, un asthme bronchique. A la suite de cet asthme et d'un avortement, elle maigrit énormément. Noter qu'elle présente des cutiréactions positives pour certains aliments, et pour le polen. Pour l'engraisser, on lui fait de l'insulinothérapie à la dose de trois fois dix unités par jour.

Pendant la première semaine, la malade gagne mille

grammes. Le huitième jour, 12 heures après la pique apparaît à l'endroit de l'injection, une éruption d'urticaire. En même temps, la malade fait un accès d'asthme et de la rhinite vasomotrice. L'intradermoréaction à l'insuline employés est fortement positive. On arrête les piqures d'insuline. Les accès d'asthme et la rhinite persistent pendant une semaine, au bout de laquelle apparaît une céphalée sévère, s'accompagnant d'une température à 38°. Dans l'après-midi, les articulations interphallangiennes des deux mains deviennent engourdies et douloureuses. Dans les heures qui suivent, les douleurs gagnent le poignet et le coude. Pendant la nuit, les douleurs s'accroissent. Il n'y a pas d'urticaire.

Des petites doses d'aspirine ne donnent que peu d'apaisements.

Le jour suivant, les dites articulations furent moins douloureuses, mais, vers le soir, il y a une recrudescence des douleurs, et les articulations intervertébrales paraissent être prises.

Le troisième jour, des phénomènes articulaires gagnent les genoux et les chevilles ; le quatrième jour la douleur est à son maximum. La malade souffre affreusement. Vers la fin de cette troisième semaine tout rentre dans l'ordre. A noter que pendant tout ce temps la température était restée élevée et qu'il n'y a eu ni asthme, ni rhinite, pas plus que des phénomènes cutanés ou gastro-intestinaux.

Pendant les 9 mois suivant, on n'a eu à noter aucun trouble d'intolérance.

OBSERVATIO N° 17, de John R. Williams : Phén, gastro-int, au cours du traitement par l'insuline. — The Jour. of the Amer. Med. Assoc. Mars 1933.

La malade, âgée de 52 ans, diabétique, est traitée par l'insuline depuis 6 ans. En septembre 1931, elle commence à avoir des troubles gastro-intestinaux, caractérisés par des crampes et un péristaltisme de ses intestins, s'accompagnant de 4 à 5 selles par jour.

En décembre 1931, elle présente un léger œdème de la paupière supérieure. Des examens cliniques successifs de son abdomen ne révèlent aucune preuve de lésion organique. Mais, les phénomènes ci-dessus cités persistent pendant 4 mois, une médication et un régime approprié ne les améliorant pas.

En janvier 1932, une radiographie ne révèle aucune lésion pathologique. On remarque de l'hyperstatisme, et une transit rapide de son conduit gastro-intestinal, mais aucune preuve d'ulcère ou de néoplasme.

Les symptômes gastro-intestinaux s'accroissant, on envisage une laparotomie exploratrice.

Mais, par hasard, à ce moment, on change la marque de l'insuline et au lieu d'administrer une insuline extraite du pancréas de porc, on emploie une insuline d'origine bovine.

Par ce changement, tous les symptômes gastro-intestinaux disparaissent immédiatement. Depuis ce moment, la malade se porte bien.

Une cutiréaction faite avec l'insuline d'origine bovine disparaît en moins de 20 minutes. La cutiréaction

faite avec la première insuline, est fortement positive et persiste pendant 24 heures, provoquant en même temps, une crise typique de phénomènes gastro-intestinaux.

D'autre part, quelques jours après, essayant une dose thérapeutique d'insuline de porc, la malade refait des symptômes gastro-intestinaux, tandis que l'insuline d'origine bovine est très bien supportée.

OBSERVATION N° 18 de John R. Williams : Phén. gastro-intestinaux à la suite de l'insulinothérapie. — The Journ. of the Am. Med. Assoc. Avril 1930.

Le malade, âgé de 12 ans, diabétique depuis l'âge de 7 ans, est traité depuis le 26 mai 1927, par l'insuline, à la dose de 10 unités quotidiennes.

Le 23 février 1929, à la suite d'une otite aiguë, il présente des phénomènes d'acidose, et imminence de coma. On lui fait 55 unités d'insuline, on l'opère.

Le 26 octobre, le malade est de nouveau admis à l'hôpital dans un état comateux, se plaignant de fortes douleurs abdominales, qui font penser à un spasme pylorique. L'ingestion d'alcalins et l'atropine les calment. Les examens cliniques et radiologiques ne montrent aucune anomalie.

Le 10 novembre, le malade est réadmis à l'hôpital avec un tableau clinique analogue. Il vomit des grandes quantités d'un liquide clair.

Du 10 au 18 novembre, le malade se trouve dans

l'impossibilité d'être nourri. Même l'eau est aussitôt rejetée après l'ingestion. On soutient le malade par l'injection intraveineuse de dextrose et de sérum physiologiques. Des grandes doses d'insuline furent employées, car le malade présentait une acétonie marquée.

Le malade est sévèrement déshydraté. Malgré l'administration quotidienne de 40 à 80 unités l'insuline, la glycosurie et l'acidose ne cèdent pas.

Pendant tout ce temps, l'abdomen du malade reste tendu, non contracté, et à part les crampes, il n'y a aucun signe de maladie gastro-intestinale. Leucocytose : 20.000. Pas d'éosinophilie ou autre trouble de la formule sanguine.

Le malade continue à souffrir atrocement. Les alcalins et l'atropine ne sont plus efficaces. L'examen radiologique est impossible. Un chirurgien croit à une lésion chirurgicale. Mais la laparotomie est impossible à faire à cause du mauvais état général.

A ce moment, on change l'insuline et à la place de l'insuline extraite du pancréas du porc, on administre une insuline d'origine bovine.

Dans les 48 heures, le malade qu'on croyait perdu, se trouvait bien et pouvait manger normalement. L'examen radiologique de son tube digestif ne montre rien de pathologique. L'insuline d'origine bovine est parfaitement tolérée.

CONCLUSIONS

1. Au cours de l'insulinothérapie on peut observer des accidents divers, qu'on peut classer en deux grandes catégories :

- ceux qui cèdent aux injections de glycose, et
- ceux qui ne cèdent pas.

2. Les accidents qui cèdent aux injections de glycose sont :

- soit des accidents en rapport avec une hypoglycémie nette ;

- soit des accidents sans hypoglycémie et dont la pathogénie est encore obscure. (Baudoin, Lewin, Azerad).

3. Les accidents qui ne cèdent pas au glycose sont des accidents d'intolérance individuelle.

4. Ils sont indépendants de la glycémie et indépendants de l'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone.

5. Ils sont indépendants des doses.

6. Ils ont un polymorphisme clinique considérable : manifestations cutanées, œdèmes, manifestations gas-

tro-intestinales, phénomènes articulaires, phénomènes respiratoires.

8. Ces accidents sont entièrement superposables aux accidents de la chimiothérapie.

9. Ils sont le plus souvent spontanément résolutifs et justiciables peut-être de la désensibilisation.

10. Parfois, ils permettent la poursuite du traitement. D'autrefois la poursuite du traitement n'est possible qu'en changeant la marque du produit.

Vu :

Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu :

Le Président de la thèse,
BAUDOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONINI F. — Réactions cutanées au cours de l'insulinothérapie ; Thèse de Paris 1925.
- ALLAN F.-N. et SCHERER L.-R. — Insulin Allergy. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., Avril 1932.
- ALLAN F.-N. et SCHERER L.-R. — Insulin Allergy Endocrinology, Tome XVI ; Juillet 1932.
- BLUM et SCHWAB. — Le traitement du diabète sucré par l'insuline ; *Pr. Med.* Juillet 1923.
- BANTING CAMPBELL et FEETCHER. — Résultats obtenus avec l'insuline dans le traitement du diabète sucré ; *British Medical Journal*, 6 janvier 1923.
- BAUDOUIN. — L'insuline. Historique, mode de préparation, mode de titrage ; *Journal Méd. Franç.*, Septembre 1923
- BITH. — La conception actuelle de la pathologie du diabète et des glycosuries et leurs traitement ; *Le Concours Médical*. Mai 1924.
- BRYEE L.-M. — Hypersensitiveness to insulin ; M.-J. Australia, Mars 1933.
- BAUDOUIN, LEWIN et AZERAD. — Considérations sur les accidents dits d'hypoglycémie ; *Presse Méd.*, Janvier 1936.

- CADE A., GADE J. et BARRAL Ph. — A propos des éruptions cutanées d'origine insuliniennne ; *Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, Novembre 1929.
- CASABIANCA et CESPÉDES. — Urticaire au cours d'une cure d'insuline chez une escémateuse chronique ; *Marseille Médical*, Février 1935.
- CARRIE P.-A. — A propos des accidents d'hypoglycémie dans l'insulinothérapie ; *Rev. Crit. de Path. et de Thérap.*, Mars 1931.
- CARRIERE, MARTIN et CARLEONEL. — Le sucre protéidique et les albumines sériques au cours de l'hypoglycémie chez les sujets normaux et chez les diabétiques ; *Soc. biol. de Lille*, Juillet 1933.
- DUM P.-L. — Variability of insulin hypoglycemia ; *N. M. J.*, Juin 1931.
- DE LA BARRE J. — Influence de l'hypoglycémie insulinique des centres nerveux encéphaliques sur la mobilité gastrique ; *Soc. belge de Biol.* 25 avril 1931.
- DE LA BARRE et CESPÉDES. — Les variations de la sécrétion gastrique au cours de l'hypoglycémie insulinique ; *Soc. de Biol.*, 20 Février 1931.
- DAVIDSON M.-T. — Insulin Allergy review of recent littérature and report of case ; *J. Allergy*, Novembre 1934.
- ELLIOT, JOSLIN, HORACE GRAY. — *Journ. of the Metab. Research.* Morristown, Nov. Déc. 1922.
- ENGELBERG J. — Ein Fall von Insulinosnaphylaxie *Med. Klin.*, 1927.
- FISHER. — Toxic and active fraction in Pancreas *Am. J. of Physiol.*, Septembre 1923.
- FERNBACH J. — Die Insulinempfindlichkeit bei Gehirnerkrankungen *Zeitsch. f. Klin. med.*, Décembre 1932.

- GEYELIN. — Clinical Studies of insulin. Journ. of the metab. Research. Morristawn, Décembre 1922.
- GRIMSHAW. — Allergic manifestation to insulin ; *Journ. of the Am. Med. Ass.*, Décembre 1931.
- HANSEN K. et EYER H. — Klinische Studien über allergische Krankheiten Insulin Allergie. Deutsch. archiv. f. Klin. med. 1932.
- JOHNSON A.-S. — Arthritis as possible manifestation of allergig to insulin ; New-England, Août 1934.
- JUNG et ANGERI. — Insuline. Tension artérielle et glycémie ; Soc. de Biol., Février 1927.
- LABBE Marcel. — Le traitement méd du diabète par l'insuline ; *Journal Méd. Franç.*, Septembre 1923.
- LABBE M. — Les accidents hypoglycémiques provoqués par l'insuline ; *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Janvier 1931.
- LABBE M. — Les accidents hypoglycémiques provoqués par l'insuline ; *Journ. de Méd.*, 7 décembre 1933.
- LABBE M. et BOULIN R. — Pathogénie des accidents post-insuliniques dits hypoglycémiques ; *Gaz. Méd. de France*, Juin 1934.
- LABBE M. et BOULIN R. — Les facteurs de prédisposition aux accidents d'hypoglycémie insulinique ; *Prat. méd. franç.*, Septembre 1934.
- LASERSOHN. — Local insulin reactions ; Journ. of the Am. Med. Ass., Juillet 1930.
- LEREBOULLET. — Diabète infantile et insuline ; *Journ. Méd. Franç.*, Septembre 1923.
- LEREBOULLET, LELONG et FROSSARD. — Un cas de diabète infantile traité par l'insuline avec acc. cut. graves. Erythrodermie œdémateuse insuliniennne ; *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Juillet 1924.

- LENOIR, RICHET Fils et RENARD. — Reproduction expérimentale par la cutiréaction et l'intradermoréaction des pœurs généraux anaphylactiques ; *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Août 1921.
- MAURIAC Pierre. — Un cas de sensibilisation aux insulines impures, avec accidents d'anaphylaxie locale chez une petite fille ; *Gaz. hebdomadaire des Sciences Méd. de Bordeaux*, Janvier 1925.
- NOBECOURT. — Le traitement par l'insuline du diabète sucré des enfants ; *Journ. des Prat.*, Février 1925.
- ODDO Jean. — Crises hypoglycémiques post-insuliniques chez des diabétiques atteints de lésions hépatiques ; *Arch. de Méd. Gén. et Colon.*, Février 1932.
- PAGNEZ. — Les maladies liées à l'anaphylaxie ; *Traité de Méd. Collec. Vidal*.
- PENSON J. et WOHL J. — Recherches sur l'hypoglycémie post-insulinique chez les diabétiques ; *Presse Méd.*, Janvier 1935.
- PEHU, CHARLEUX et DESPEIGNES. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline ; *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, Juin 1925.
- RATHERY, GIBERT et LAURENT. — Insuline et glycogène ; *Un. de Physiologie*, 1932.
- RATHERY et SIGWALD. — Les hypoglycémies mortelles au cours du traitement par l'insuline ; *Gaz. Méd. de France*, Juin 1932.
- RAYNAUD Maurice et LACROIX Adrien. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. Essai de pathogénie des œdèmes insuliniques ; *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 mai 1925.
- SIDI E. — Accidents de la chimiothérapie ; *Thèse, Paris*, 1932.
- SACHS. — Anaphylaxie à l'insuline ; *Méd. Klin.*, Juillet 1935.
- STURTEVANT MILLS. — On case of local anaphylaxis under insulin treatment ; *Journ. of the Am. Med. Ass.*, 1923.
- SCHENK VOLKMAR. — Über die insulinische Derm ; *Deutsche Med. Woch.*, Octobre 1932.

- TZANCK A. — Immunité, intolérance, biophylaxie ; Masson. 1932.
- TZANCK A., SIDI et KLOTZ. — Les intolérances articulaires ; *Sem des Hôp.*, 15 février 1934.
- TZANCK A. — Réactogènes et poisons ; Soc. Méd. des Hôp., 12 février 1932.
- TZANCK A. et SIDI. — L'érythrodermie ; *Bull. Soc. Dermathologie*, Février 1933.
- TUFT L. — Insulin hypersensitiveness ; *Am. J. of Med. Sc.*, Novembre 1928.
- WIDAL, ABRAMI, WEILL et LAUDAT. — L'hydrémie au cours
• du diabète traité par l'insuline ; *La Presse Médicale*, Juillet 1924.
- WILDER, BOOTHBY, BABORKA, KITCHEN, ADAMS. —
Clinical obs. ou insulin ; *J. of the metab. R. Mor.*, Décembre 1922.
- WILLIAMS (John R.) — Allergic insulin reactions ; *Journ of the Am. Med. Ass.*, Avril 1930.
- WILLIAMS (John R.). — Un second cas d'allergie gastro-intestinale dû à l'insuline, Mars 1933.

Imprimerie Spéciale de la Librairie L. Rodstein, Paris.
